

# VU Research Portal

## Preventive strategies for preterm birth in women with a multiple pregnancy

van de Mheen, L.

2015

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

van de Mheen, L. (2015). *Preventive strategies for preterm birth in women with a multiple pregnancy*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## **Samenvatting**

Vrouwen die zwanger zijn van een meerling hebben een verhoogde kans op vroeggeboorte in vergelijking met vrouwen die zwanger zijn van een eenling. Ongeveer 5-9% van de eenlingen wordt te vroeg geboren, 60% van de tweelingen en meer dan 90% van de drielingen. Vroeggeboorte gaat gepaard met een verhoogd risico op neonatale sterfte en neonatale morbiditeit wat kan leiden tot levenslange handicaps. Preventie van vroeggeboorte bij vrouwen met een meerlingzwangerschap is nodig om de neonatale uitkomsten van kinderen die onderdeel uitmaken van een meerlingzwangerschap te verbeteren. Maatregelen om een vroeggeboorte bij vrouwen met een meerlingzwangerschap te voorkomen zijn op dit moment alleen beschikbaar voor vrouwen met een verkorte cervixlengte. Dit zijn het plaatsen van een pessarium en toediening van Progesteron. Embryoreductie is een techniek die sinds de jaren tachtig wordt toegepast om de complicaties van vroeggeboorte bij meerlingzwangerschappen te verminderen. Beschikbare studies laten zien dat het de zwangerschapsduur kan verlengen maar dat het gepaard gaat met een verhoogde kans op een bevalling <24 weken.

In dit proefschrift worden de voorspellende waarde van het meten van de cervixlengte bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en de zwangerschapsuitkomsten van embryoreductie onderzocht.

**Hoofdstuk 1** bevat een algemene inleiding over meerlingzwangerschappen, vroeggeboorte, risicofactoren en preventieve methoden voor vroeggeboorten bij vrouwen met een meerlingzwangerschap. Het doel en de inhoud van het proefschrift worden hier beschreven.

In **hoofdstuk 2** wordt de voorspellende waarde van cervixlengte meting bij vrouwen met een meerlingzwangerschap bij een zwangerschapsduur van 16-20 weken onderzocht. Het was al bekend dat de cervixlengte bij een zwangerschapsduur van 20-24 weken voorspellend is voor het optreden van vroeggeboorte bij vrouwen met een meerlingzwangerschap. Echter omdat preventie methoden zoals het plaatsen van een pessarium of het toedienen van

Progesteron al toegepast kunnen worden bij een zwangerschapsduur van 16 weken is het nodig te weten of de cervixlengte bij deze zwangerschapsduur ook voorspellend is voor vroeggeboorte. We hebben een multivariabel predictiemodel ontwikkeld, waarbij we data hebben gebruikt die verzameld zijn ten behoeve van de AMPHIA studie. De AMPHIA studie heeft het effect van toediening van 17 Alpha Hydroxy Progesteron aan vrouwen met een meerlingzwangerschap onderzocht ter voorkoming van vroeggeboorte. In het multivariabele model waren de volgende variabelen voorspellend voor de zwangerschapsduur bij geboorte: cervixlengte <30 mm, monochorioniciteit, eerdere vroeggeboorte, roken, laag opleidingsniveau, drielingzwangerschap en randomisatie voor Progesteron.

**Hoofdstuk 3** bevat de resultaten van een systematische review en meta-analyse naar de diagnostische waarde van cervixlengte meting bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een dreigende vroeggeboorte. Vijf studies die gezamenlijk 226 vrouwen includeerden werden geïnccludeerd in de meta-analyse. Er was maar één studie die de belangrijkste uitkomstmaat beschreef, namelijk geboorte binnen zeven dagen. Deze studie toonde aan dat een cervixlengte van  $\geq 25$  mm een sensitiviteit van 1 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.83-1.0) en een specificiteit van 0.31 (95% BI 0.20-0.43) had voor geboorte binnen zeven dagen. Drie studies beschreven vroeggeboorte <37 weken als uitkomstmaat bij een cervixlengte <30 mm en hadden een gepoolde sensitiviteit van 0.76 (95% BI 0.66-0.84) en specificiteit van 0.37 (95% BI 0.21-0.56).

In **hoofdstuk 4** wordt de voorspellende waarde van de cervixlengte op het krijgen van een secundaire sectio onderzocht bij vrouwen met een tweelingzwangerschap. Bij een bevalling van een tweeling is er een verhoogd risico op neonatale morbiditeit in vergelijking met een bevalling van een eenling, dit geldt met name voor het tweede kind van de tweeling. Ook is er een verhoogde kans op het krijgen van een secundaire sectio. Uit eerder onderzoek is gebleken dat het niet beter is om alle tweelingen per sectio geboren te laten worden. Omdat bij eenlingzwangerschappen bekend is dat de cervixlengte bij 20 weken zwangerschap voorspellend is voor het ondergaan van een secundaire sectio, wilden wij weten of dat ook

zo is bij vrouwen met een tweelingzwangerschap. We hebben hiervoor een multivariabel model gemaakt gebaseerd op data uit de AMPHIA en ProTwin studie. De cervixlengte in het midden van de zwangerschap was niet voorspellend voor het ondergaan van een secundaire sectio. Wel voorspellend waren: maternale leeftijd, BMI en inleiding van de bevalling.

In **hoofdstuk 5** worden de zwangerschapsuitkomsten van 494 vrouwen met een drielingzwangerschap beschreven. Onderzocht wordt of er een specifiek moment is waarop het risico om op korte termijn te bevallen zo hoog is dat het profylactisch toedienen van corticosteroïden aan deze vrouwen zinvol is. De mediane zwangerschapsduur was 235 dagen (33 4/7 week) en 146 (29.6%) vrouwen bevielen voor 32 weken. Bij een zwangerschapsduur van 24 weken was de kans om binnen één week te bevallen 0.6%. Voor 26, 28, 30 en 32 weken waren deze kansen respectievelijk 2.4%, 2.5%, 8.1% en 16.7%. Nullipariteit en monochorioniciteit waren geassocieerd met een kortere zwangerschapsduur en een hogere kans op vroeggeboorte <32 weken. We concludeerden dat het profylactisch toedienen van corticosteroïden aan vrouwen met een drielingzwangerschap niet zinvol is.

In **hoofdstuk 6, 7 en 8** worden de zwangerschapsuitkomsten van embryoreductie in Nederland beschreven. Data gebruikt voor deze studies werden in alle centra (n=10) die embryoreductie toepassen in Nederland verzameld.

In **hoofdstuk 6** werden de uitkomsten van embryoreductie van een drieling naar een tweelingzwangerschap onderzocht. Alle reducties werden voor electieve indicaties verricht. Een cohort van 86 vrouwen met een trichoriale drieling die embryoreductie naar een tweeling ondergingen werd vergeleken met een cohort vrouwen met een doorgaande trichoriale drielingzwangerschap en met een cohort vrouwen met een primaire dichoriale tweelingzwangerschap. Vrouwen na embryoreductie hadden een mediane zwangerschapsduur van 36.1 weken, vrouwen met een doorgaande drielingzwangerschap hadden een mediane zwangerschapsduur van 33.3 weken en vrouwen met een primaire tweelingzwangerschap 37.1 weken ( $p < 0.001$ ). In dit cohort waren de percentages

vroeggeboorten <24 weken en <32 weken niet significant verschillend tussen vrouwen die embryoreductie ondergingen en vrouwen met een doorgaande drielingzwangerschap. Ook het aantal vrouwen waarvan alle of geen kinderen overleefden verschilde niet significant tussen beide groepen.

In **hoofdstuk 7** worden de zwangerschapsuitkomsten van vrouwen met een dichoriale triamniotische drielingzwangerschap beschreven en vergeleken met de zwangerschapsuitkomst van vrouwen met een doorgaande dichoriale drielingzwangerschap en van vrouwen met een primaire laag-risico eenlingzwangerschap. Daarnaast werd over dit onderwerp een review van de literatuur gemaakt. In de studiegroepen was de mediane zwangerschapsduur respectievelijk 38.7, 32.8 en 40.1 weken voor gereduceerde drielingen, doorgaande drielingen en eenlingen. Het aantal vrouwen dat alle of geen overlevende kinderen had was niet significant verschillend voor degenen met een gereduceerde en doorgaande drielingzwangerschap. In de literatuur zijn vijf kleine ( $n=7-29$ ) studies beschreven die de uitkomsten van embryoreductie van een dichoriale drieling naar een eenling hebben beschreven. Gemiddelde of mediane zwangerschapsduur varieerde van 36.8-39.1 weken en aantallen vroeggeboorten <24 weken van 0-23%.

In **hoofdstuk 8** worden de uitkomsten van embryoreductie van een dichoriale tweelingzwangerschap naar een eenlingzwangerschap beschreven en vergeleken met die van vrouwen met een doorgaande dichoriale tweelingzwangerschap en vrouwen met een primaire laag-risico eenling zwangerschap. De meeste reducties in dit cohort, 105 van de 118, zijn verricht wegens een afwijking bij een van de twee foetussen. Mediane zwangerschapsduur bij de bevalling was 38.9 weken na reductie, 37.1 weken voor doorgaande tweelingen en 40.1 weken voor vrouwen met een primaire eenling zwangerschap ( $p<0.001$ ). Het aantal vrouwen dat voor 24 of voor 32 weken beviel was hoger in de reductiegroep dan in de groep met een doorgaande tweelingzwangerschap en perinatale overleving was lager na reductie.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten uit dit proefschrift beschouwd en worden aanbevelingen voor vervolgonderzoek gedaan. Conclusies en aanbevelingen zijn dat de beste manier om complicaties van vroeggeboorte bij een meerlingzwangerschap te voorkomen het voorkomen van de meerlingzwangerschap is door restricties in de toepassing van vruchtbaarheidsbehandelingen. Als een meerlingzwangerschap ontstaat wordt aangeraden om de cervixlengte te meten bij de 20 weken echo om eventuele preventiemethoden toe te kunnen passen. Embryoreductie is mogelijk bij vrouwen met een drieling of hogere meerlingzwangerschap. Dit kan de zwangerschapsduur verlengen maar gaat wel gepaard met een risico op het verliezen van de zwangerschap <24 weken. Bij de keuze van het aantal te reducerende foetussen is de chorioniciteit een belangrijke factor. Reductie van een tweelingzwangerschap is momenteel alleen aan te bevelen bij tweelingen die discordant zijn voor een ernstige foetale afwijking die niet direct levensbedreigend is. Verder onderzoek moet prospectief verricht worden naar de zwangerschapsuitkomsten van alle vrouwen met een drielingzwangerschap die gecounseld worden voor embryoreductie, ook als zij de procedure niet ondergaan en lange termijn uitkomsten van hun kinderen moeten worden onderzocht.